

**SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET**

Jeronim Matijević

**ANALIZA PRIJAVA SUMNJI NA NUSPOJAVE LIJEKOVA IZ SKUPINE
INKRETINA I SGLT2 INHIBITORA U REPUBLICI HRVATSKOJ U RAZDOBLJU
OD 2010. DO 2018. GODINE**

Diplomski rad

Akadska godina:

2018./2019.

Mentor:

Doc. dr. sc. Joško Božić, dr. med.

Split, srpanj 2019.

**SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET**

Jeronim Matijević

**ANALIZA PRIJAVA SUMNJI NA NUSPOJAVE LIJEKOVA IZ SKUPINE
INKRETINA I SGLT2 INHIBITORA U REPUBLICI HRVATSKOJ U RAZDOBLJU
OD 2010. DO 2018. GODINE**

Diplomski rad

Akadska godina:

2018./2019.

Mentor:

Doc. dr. sc. Joško Božić, dr. med.

Split, srpanj 2019.

SADRŽAJ:

1. UVOD	1
1.1. Definicija.....	2
1.2. Epidemiologija.....	2
1.3. Etiologija	3
1.4. Patofiziologija	3
1.5. Dijagnoza	5
1.6. Komplikacije šećerne bolesti	6
1.7. Liječenje šećerne bolesti	7
1.7.1. Smjernice za liječenje šećerne bolesti	7
1.7.2. Nefarmakološke mjere	8
1.7.3. Farmakoterapija	9
1.8. Prijavljivanje nuspojava	13
2. CILJ ISTRAŽIVANJA	15
3. ISPITANICI I METODE	17
3.1. Opis istraživanja	18
3.2. Metode i postupci	18
3.3. Statistička obrada.....	19
4. REZULTATI	20
5. RASPRAVA	26
6. ZAKLJUČCI.....	30
7. POPIS CITIRANE LITERATURE.....	32
8. SAŽETAK	42
9. SUMMARY	44
10. ŽIVOTOPIS.....	46

Zahvaljujem svom mentoru doc.dr.sc. Jošku Božiću i Josipi Bukić, mag.pharm. na iskrenoj i prijateljskoj pomoći u pisanju diplomskog rada.

Hvala mojoj obitelji i prijateljima na iskazanoj ljubavi i podršci.

Hvala zaručnici Martini što je bila uz mene ovih šest godina.

1. UVOD

1.1. Definicija

Šećerna bolest (*Diabetes mellitus*) predstavlja niz metaboličkih poremećaja koji dovode do porasta koncentracije glukoze u krvi - hiperglikemije. Može biti uzrokovana smanjenjem lučenjem inzulina, smanjenom osjetljivošću stanica na djelovanje inzulina te poremećajem u metabolizmu glukoze, lipida ili proteina (1).

Zbog hiperglikemije može doći do pojave akutnih simptoma, ali vodeći razlog zbog kojeg je nužno pravovremeno liječenje ovih pacijenata predstavljaju kronične komplikacije kao što su kardiovaskularne bolesti, retinopatija, neuropatija i neuropatija. Sa sve većim porastom incidencije očekuje se da će šećerna bolest u budućnosti biti vodeći uzrok smrti i oboljenja diljem svijeta (1, 2).

1.2. Epidemiologija

Šećerna bolest predstavlja jedan od najvećih zdravstvenih problema u današnjem svijetu. Više od 420 milijuna ljudi diljem svijeta boluje od šećerne bolesti, odnosno 8.8% svih ljudi između 20 i 79 godina, a 350 milijuna ljudi u dobi između 20 i 79 godina vjerojatno imaju poremećenu toleranciju glukoze. Smatra se da će do 2045. od šećerne bolesti bolovati 693 milijuna ljudi (3).

Na svjetskoj razini se za liječenje šećerne bolesti troši 727 milijardi američkih dolara, što predstavlja 12,5% ukupnih troškova u zdravstvenom sustavu. Pretpostavlja se da na globalnoj razini 50% oboljelih od šećerne bolesti nemaju utvrđenu dijagnozu - u visoko razvijenim državama 37,3%, a u Africi čak 69,2% oboljelih. Oko 4 milijuna ljudi dobi između 20 i 79 godina umrlo je od dijabetesa 2017. godine (3, 4).

U Hrvatskoj je 2018. godine registrirano 303 992 osoba koje boluju od šećerne bolesti. Za liječenje šećerne bolesti u Hrvatskoj godišnje se troši 2,5 milijarde kuna što predstavlja 11,5% sredstava koja se iz proračuna odvajaju za zdravstveni sustav. Gotovo 90% ovih sredstava otpada na zbrinjavanje kroničnih komplikacija šećerne bolesti (5).

1.3. Etiologija

Šećernu bolest dijelimo u četiri skupine: tip I, tip II, gestacijska šećerna bolest i ostali posebni tipovi šećerne bolesti. Do razvoja šećerne bolesti tip I dolazi zbog propadanja β -stanica Langerhansovih otočića gušterače koje dovodi do potpunog ili gotovo potpunog prestanka lučenja inzulina (2). Šećerna bolest tip II predstavlja poremećaj regulacije glukoze uzrokovan smanjenom osjetljivošću stanica na djelovanje inzulina ili njegovim poremećenim lučenjem (1).

Poremećaj regulacije glukoze koji se javlja u trudnoći naziva se gestacijski dijabetes. Javlja se u 2-6% trudnoća i predstavlja opasnost za majku i dijete (6). Loša regulacija može dovesti do poremećaja u rastu i razvoju fetusa te do povećane stope perinatalnih komplikacija. U skupinu ostalih posebnih oblika šećerne bolesti spadaju bolesti egzokrinog pankreasa, genetski poremećaji sinteze, lučenja i djelovanja inzulina, kemijski i lijekovima uzrokovana šećerna bolest te ostali genetski uzroci (7).

U razvoju šećerne bolesti tip I važna je genetska predispozicija, ali ključnu ulogu imaju okolišni čimbenici. Istraživanja pokazuju povezanost s virusnim infekcijama, toksinima te deficitom nekih nutrijenata (8).

Rizični čimbenici za razvoj šećerne bolesti tipa II su dob, pretilost, obiteljska sklonost, tjelesna neaktivnost, pušenje te loše prehrabene navike. Pronađeno je više od 80 genetskih lokusa koji se dovode u izravnu vezu s razvojem šećerne bolesti tipa II (9). Dokazana je i povezanost s konzumiranjem većih količina prerađenog i crvenog mesa, zasićenih masti, zaslađenih pića te smanjenim unosom voća, povrća i integralnih žitarica (10-12).

1.4. Patofiziologija

Šećerna bolest tipa II obilježena je pojavom inzulinske rezistencije, poremećajem u lučenju inzulina i glukagona, povećanom glukoneogenezom, poremećajem metabolizma lipida te smanjenim djelovanjem inkretina (1, 2).

Točan uzrok razvoja inzulinske rezistencije još uvijek nije u potpunosti razjašnjen. Visceralna i abdominalna pretilost dugo su se smatrali izravnim uzrokom inzulinske rezistencije (13). Povećana količina masnog tkiva smanjuje osjetljivost na inzulin otpuštajući

u cirkulaciju slobodne masne kiseline, hormone (leptin) te proupalne adipocitokine (TNF- α , IL-6, rezistin i retinol vezujući protein) (14).

Moguće je da isti okolišni, biološki ili genetski uzroci neovisno dovode do razvoja visceralne pretilosti i inzulinske rezistencije (15). U nekim istraživanjima navodi se mogućnost da je abdominalna pretilost zapravo posljedica razvoja inzulinske rezistencije u stanicama skeletnih mišića (16).

Povišena koncentracija slobodnih masnih kiselina u krvi dovodi do poremećenog metabolizma glukoze u stanicama skeletnog mišića blokirajući transport glukoze u stanicu (17). Iako sam mehanizam nije do kraja objašnjen, smatra se da ključnu ulogu imaju promjene u postreceptorskim signalnim putevima reguliranim inzulinom (2).

Kako se smanjuje unos glukoze povećava se unos slobodnih masnih kiselina. Zbog nesrazmjera između unosa i iskorištavanja masnih kiselina dolazi do nakupljanja lipida unutar mišićne stanice. Nakupljanje lipida u stanicama skeletnih mišića povećava inzulinsku rezistenciju dodatnim inhibiranjem o inzulinu ovisnih signalnih puteva i posljedičnim smanjenjem unosa glukoze u stanicu (18). Neiskorištena glukoza se umjesto skladištenja u obliku glikogena u mišićima usmjerava prema jetri gdje postaje supstrat za *de novo* lipogenezu (19).

Povećana količina esterificiranih masnih kiselina iz jetre dovodi do razvoja inzulinske rezistencije u masnom tkivu te se smanjuje iskorištavanje glukoze i masnih kiselina, a pojačava lipoliza. Makrofazi infiltriraju masno tkivo i razvojem kronične upale niskog stupnja dolazi do dodatnog povećanja lipolize (20). Povećani unos masnih kiselina u jetru dovodi do esterifikacije masnih kiselina te sinteze triglicerida i VLDL-a što uzrokuje masnu promjenu jetre, razvoj inzulinske rezistencije i hipertrigliceridemiju (16, 19).

Iako inzulin gubi svoj utjecaj na transport glukoze u jetrene stanice, njegova uloga poticanja lipogeneze dodatno se pojačava zbog početne reaktivne hiperinzulinemije (1). Alfa stanice gušterače pojačano luče glukagon koji uzrokuje pojačanu glukoneogenezu u jetri što u kombinaciji s pojačanom inzulinskom rezistencijom dovodi do visokih koncentracija glukoze u krvi (21).

Kako se inzulinska rezistencija razvija, beta stanice gušterače gube sposobnost kompenzatornog povećanja lučenja inzulina tako da kod dugogodišnjih dijabetičara nalazimo znatno smanjenje mase beta stanica (22). Učinak inkretina GIP (*gastric inhibitory polypeptide*)

i GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*), koji fiziološki pojačavaju lučenje inzulina nakon oralno unesene glukoze, pokazuju smanjen učinak u šećernoj bolesti tip II (23). Nije utvrđena povezanost s poremećajem njihovog izlučivanja, ali je dokazano njihovo smanjeno inzulinotropno djelovanje (24).

1.5. Dijagnoza

Dijagnoza šećerne bolesti postavlja se određivanjem koncentracije glukoze u krvi natašte (8-10 sati gladovanja), nakon 2 sata testom opterećenja sa 75 g glukoze (OGTT – *oral glucose tolerance test*), nasumičnim mjerenjem u pacijenata s klasičnim simptomima hiperglikemije (poliurija, polidipsija, gubitak na težini) te mjerenjem razine glikiranog hemoglobina HbA1c (25). HbA1c predstavlja prosječnu razinu glukoze kojoj je hemoglobin bio izložen u protekla 2 mjeseca.

Prema kriterijima Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) i Američkog dijabetičkog društva (ADA) dijagnoza šećerne bolesti može se postaviti kada je koncentracija glukoze u krvi natašte >7 mmol/L, kada je 2 sata nakon OGTT koncentracija glukoze u krvi $> 11,1$ mmol/L, kada je uz simptome šećerne bolesti bilo kad izmjerena koncentracija glukoze u krvi $>11,1$ mmol/L te kada je razina HbA1c $> 6,5\%$ (7, 25).

Tablica 1. Kriteriji za dijagnozu šećerne bolesti (*American Diabetes Association, ADA*) (7)

Glukoza natašte ≥ 7 mmol/L (pacijent mora biti minimalno 8 sati bez kalorijskog unosa)
ili
Glukoza nakon OGTT $\geq 11,1$ mmol/L (test se izvodi prema uputama SZO, 2 sata nakon unošenja 75 g glukoze otopljene u vodi)
ili
HbA1c $\geq 6,5\%$
ili
Nasumični nalaz glukoze $\geq 11,1$ mmol/L kod pacijenta s klasičnim simptomima hiperglikemije ili hiperglikemijskom krizom

Predijabetes je pojam koji se rabi za kategorije povišenog rizika za razvoj šećerne bolesti. Radi se o osobama čija je razina glukoze u krvi viša od normalne, ali ne zadovoljavaju dijagnostičke kriterije šećerne bolesti. Termin predijabetesa određuje koncentracija glukoze u krvi natašte 5,6 – 6,9 mmol/L, 2 h nakon OGTT 7,8 – 11 mmol/L te kada su vrijednosti HbA1c 5,7 – 6,4 % (25).

Tablica 2. Kategorije povišenog rizika za razvoj šećerne bolesti (predijabetes) (7)

glukoza natašte od 5,6 mmol/L do 6,9 mmol/L
Ili
glukoza nakon OGTT-a od 7,8 mmol/L do 11 mmol/L
ili
HbA1c od 5,7% do 6,4%

1.6. Komplikacije šećerne bolesti

Dugotrajna i loše regulirana hiperglikemija aktivira niz patofizioloških mehanizama koji dovode do kroničnih krvožilnih komplikacija (26). Komplikacije šećerne bolesti mogu se podijeliti u mikrovaskularne i makrovaskularne (4, 23). Mikrovaskularne se klinički manifestiraju kao dijabetička retinopatija, neuropatija i nefropatija.

Makrovaskularne promjene posljedica su aterosklerotskih promjena koje su odgovorne za povećanu kliničku pojavnost infarkta miokarda, moždanog udara i periferne opstruktivne bolesti krvnih žila (27). U oboljelih od šećerne bolesti mikrovaskularne komplikacije se javljaju u 50%, a makrovaskularne u 27% slučajeva (28). U odnosu na zdravu populaciju oboljeli imaju 10-20 puta povećan rizik od razvoja mikrovaskularnih te 4-5 puta veću šansu za razvoj makrovaskularnih komplikacija (29).

Dijabetička retinopatija je najčešća oftalmološka komplikacija šećerne bolesti i prvi uzrok sljepoće u radnoj populaciji razvijenih zemalja (30). Bolest se u početku manifestira sitnim krvarenjima i mikroaneurizmama. Napredovanjem bolesti nastaju ishemična područja retine u kojima dolazi do razvoja retinalnog edema i eksudacije te do procesa neovaskularizacije što rezultira krvarenjem, traksijskom ablacijom mrežnice i neovaskularnim glaukomom (31). Karakteristični simptom jest bezbolno i postupno zamućenje ili različiti

stupanj gubitak vida. Do dijagnoze se dolazi pregledom očnog fundusa, a oftalmološko liječenje provodi se fotokoagulacijom laserom, vitrektomijom te intravitrealnom terapijom anti-VEGF lijekovima i kortikosteroidima (32).

Dijabetička nefropatija razvija se u 20-40% oboljelih od šećerne bolesti (33). Najčešći je uzrok kroničnog bubrežnog zatajenja u svijetu (34). Kronična hiperglikemija dovodi do bubrežnog oštećenja djelujući na bubrežnu hemodinamiku, povećanjem otpuštanjem angiotenzina II i strukturalnim promjenama glomerula: povećano stvaranje izvanstaničnog matriksa, stanjenje bazalne membrane, povećanje mezangija i fibroza (2, 35). Klinički se manifestira kao albuminurija, smanjena glomerularna filtracija ili neko drugo bubrežno oštećenje (34). Liječenje je, osim na regulaciju hiperglikemije, usmjereno na snižavanje sistemskog i glomerularnog tlaka djelujući preko renin-angiotenzin sustava (ACE inhibitori i antagonisti receptora za angiotenzin II) (35).

Dijabetička neuropatija je komplikacija šećerne bolesti koja dovodi do oštećenja perifernih živaca. Smatra se da 60-70% oboljelih od šećerne bolesti imaju neki od oblika neuropatije. Glavni uzrok je oštećenje živčane mikrocirkulacije zbog kronične izloženosti hiperglikemiji (36). Manifestira se najčešće kao polineuropatija i autonomna neuropatija. Polineuropatija predstavlja parestezije, gubitak osjeta i druge senzacije koje zahvaćaju šake i stopala. Gubitak osjeta boli na stopalima povezan je s razvojem kroničnih rana i ulkusa. Autonomna neuropatija može zahvatiti kardiovaskularni (ortostatska hipotenzija, tahikardija), spolni (erektilna disfunkcija), mokraćni (inkontinencija), probavni (opstipacija, inkontinencija) i metabolički sustav (2).

Oboljeli od šećerne bolesti pokazuju povećanu sklonost razvoju bakterijskih i gljivičnih infekcija. Kao posljedica oštećenja krvnih žila, periferne neuropatije i slabljenja imunološkog sustava učestalo se javljaju ulceracije, infekcije i gangrene u području stopala (2).

1.7. Liječenje šećerne bolesti

1.7.1. Smjernice za liječenje šećerne bolesti

Metformin predstavlja prvu liniju farmakološkog liječenja šećerne bolesti tipa 2. U većine pacijenata uvodi ga se kao monoterapiju uz promjenu životnih navika. Učinkovito snižava HbA1c, jeftin je i smanjuje rizik od kardiovaskularnih zbivanja. Ako nakon 3 mjeseca

nije postignuta ciljna vrijednost HbA1c, a pacijent nema utvrđenu aterosklerotsku bolest ili kronično bubrežno zatajenje, za liječenje se koristi kombinacija metformina i lijeka iz jedne od navedenih skupina: tiazolidindioni, derivati sulfonilureje, inhibitori enzima dipeptidil-peptidaze 4 (DPP-4), agonisti GLP-1 receptora, inhibitori suprijenosnika natrija i glukoze 2 (*sodium-glucose cotransporter 2*, SGLT2) ili bazalni inzulin. Odabir lijeka ovisi o cijeni, nuspojavama, terapijskim ciljevima i pacijentovom odabiru (37).

U pacijenata s utvrđenom aterosklerotskom bolešću, srčanim zatajenjem ili kroničnim bubrežnim zatajenjem, lijek izbora uz metformin su agonisti GLP-1 receptora ili SGLT2 inhibitori. Rano uvođenje inzulina preporučuje se u slučajevima kada su prisutni simptomi hiperglikemije i katabolizma (gubitak težine, porast triglicerida i ketona), ili su razine HbA1c i glukoze u krvi značajno više od ciljnih vrijednosti. Duže trajanje šećerne bolesti dovodi do težeg reguliranja hiperglikemije i potrebe za uvođenjem injekcijske terapije: bazalnog inzulina ili agonista GLP-1 receptora. Agonisti GLP-1 receptora u usporedbi s inzulinom bolje djeluju na tjelesnu masu i pokazuju manji rizik od razvoja hipoglikemije (37).

U slučaju da terapija bazalnim inzulinom ne dovodi do poboljšanja ciljnih vrijednosti HbA1c, može mu se dodati prandijalni inzulin ili agonist GLP-1 receptora. Kombinacija bazalnog inzulina i agonista GLP-1 receptora uspješnije snižava razinu HbA1c, manje povećava tjelesnu masu te rjeđe izaziva hipoglikemiju u odnosu na intenziviranu inzulinsku terapiju (37, 38).

1.7.2. Nefarmakološke mjere

Nezdrave životne navike u suvremenom okruženju smatraju se glavnim uzrokom razvoja šećerne bolesti tipa 2 (39). Promjena životnih navika smanjuje rizik od razvoja šećerne bolesti za 30 – 60% (40).

Gubitak tjelesne mase od 5-10% povezan je sa smanjenjem razine HbA1c, sniženjem krvnog tlaka i smanjenjem razine triglicerida u plazmi. Smatra se temeljem uspješne prevencije šećerne bolesti tip 2. Redukcija masnog tkiva dovodi do smanjenog lučenja proupalnih adipokina i oslobađanja slobodnih masnih kiselina što smanjuje razvoj inzulinske rezistencije. Smanjenje tjelesne mase može se postići redovitom fizičkom aktivnošću, dijetom i farmakološkim metodama (2).

Fizička aktivnost dovodi do smanjenja inzulinske rezistencije i tako smanjuje rizik od nastanka ili progresije šećerne bolesti tipa 2. Istraživanja su pokazala da povećanje fizičke aktivnosti bez obzira na smanjenje tjelesne mase dovodi do poboljšanja u regulaciji glukoze i do smanjenja kardiovaskularnog rizika. Fizička aktivnost djeluje povoljno na distribuciju masti u organizmu smanjujući njeno nakupljanje u jetri i razvoj masne bolesti jetre. Programi prevencije šećerne bolesti predlažu 150 minuta umjerene tjelovježbe tjedno (41).

Prehrana utječe na metabolizam glukoze, inzulinsku osjetljivost, kardiovaskularni rizik, tjelesnu težinu, krvni tlak te na koncentraciju plazmatskih lipoproteina i triglicerida. Povećan unos zasićenih masti, rafiniranih žitarica, crvenog mesa i zaslađenih pića povezan je s povećanim rizikom od nastanka šećerne bolesti tipa 2, bez obzira na tjelesnu masu. S druge strane, prehrana bazirana na povrću, mahunarkama, orašastim plodovima, cjelovitim žitaricama i nezasićenim mastima djeluje protektivno (4).

Mediterranska dijeta povezana je sa smanjenim rizikom od razvoja šećerne bolesti tip 2, smanjuje razinu HbA1c, smanjuje upalna zbivanja te smanjuje ukupni kardiovaskularni rizik. Sastoji se od visokog unosa povrća, maslinovog ulja, ribe, bijelog mesa te umjerenog konzumiranja vina uz obrok (42).

1.7.3. Farmakoterapija

Metformin inhibira glukoneogenezu u jetri i smanjuje inzulinsku rezistenciju u skeletnim mišićima (43). Potiče oksidaciju slobodnih masnih kiselina i inhibira lipoigenezu u jetri (44). Ne stimulira lučenje inzulina pa rijetko izaziva hipoglikemiju (1). Dokazano je da povišuje razinu GLP-1 i smanjuje apetit (45). Metformin smanjuje rizik od makrovaskularnih komplikacija i djelovanjem na apetit pomaže u smanjenju tjelesne mase (46). Predstavlja prvu liniju liječenja šećerne bolesti tipa 2 jer regulira razinu glukoze u krvi bez izazivanja hipoglikemije, značajno poboljšava razinu HbA1c i lipidogram, olakšava smanjenje tjelesne mase te smanjuje smrtnost i pojavnost kardiovaskularnih događaja (37, 47). Kontraindiciran je kod pada glomerularne filtracije ispod 30 ml/min/1,73m² zbog moguće povezanosti s razvojem laktacidoze (48). Kontraindiciran je i u stanjima hipoksije, težeg jetrenog oštećenja i kod sumnje na razvoj metaboličke acidoze. Najčešće su gastrointestinalne nuspojave kao što su proljev, mučnina, nadutost, grčevi i abdominalna bol. Može dovesti do pada razine vitamina B12 zbog ometanja njegove apsorpcije, ali je rijetko povezan s anemijom (49, 50).

Derivati sulfonilureje vežu se za receptore na beta stanicama gušterače i potiču lučenje inzulina. Budući da je njihovo poticanje lučenja inzulina neovisno o koncentraciji glukoze u krvi, glavna nuspojava je hipoglikemija (51). Povezuju se s dobivanjem na težini i mogućim povećanjem kardiovaskularnog rizika (52, 53).

Meglitinidi su inzulinski sekretagozi kraćeg poluvijeka od derivata sulfonilureje. To im omogućuje veće lučenje inzulina postprandijalno uz manji rizik za razvoj hipoglikemije između obroka (54).

Akarboza je glavni predstavnik skupine inhibitora alfa glukozidaze. Usporavaju probavu ugljikohidrata i tako produljuju apsorpciju glukoze i reguliraju njenu koncentraciju u krvi. Ne uzrokuju hipoglikemiju. Studije pokazuju smanjenje inzulinske rezistencije i smanjenje kardiovaskularnih incidenata (55). Glavne nuspojave su abdominalna bol, nadutost i proljev. Uzrokovani su povećanom dostupnošću ugljikohidrata u distalnom crijevu (56).

Tiazolidindioni (rosiglitazon i pioglitazon) djeluju na stanice skeletnog mišića i masnog tkiva aktivirajući jezgri transkripcijski faktor PPAR γ (engl. *peroxysome proliferator-activated receptor gamma*). PPAR γ su važni za regulaciju diferencijacije adipocita, metabolizam glukoze u mišićima i jetri, ravnotežu koncentracije lipida, funkciju makrofaga i endotela (57). Primijenjeni kao monoterapija pokazuju značajno smanjenje vrijednosti HbA1c (58). Snizuju razinu triglicerida u plazmi, a povišuju razinu HDL-a (59). Dokazano smanjuju sistolički i dijastolički tlak, mikroalbuminuriju te sustavne upalne parametre (60, 61). Najčešće nuspojave su dobivanje na tjelesnoj masi i razvoj edema, posebno u terapijskoj kombinaciji s inzulinom (60). Višegodišnje uzimanje povezano je s povećanom pojavnosti srčanog zatajenja. Uzimanje pioglitazona povezano je s povećanim rizikom od razvoja karcinoma mokraćnog mjehura (62). U žena koje uzimaju tiazolidindione povećan je rizik od fraktura (63).

Inzulin je dugo smatran zadnjom linijom liječenja šećerne bolesti tip 2, kada su gotovo potpuno iscrpljene beta stanice gušterače. Novije studije potiču njegovo korištenje i u novodijagnosticiranih pacijenata s HbA1c >9%, kod sumnje na ketoacidozu, u trudnoći i kada su oralni antidijabetici kontraindicirani. Obzirom na trajanje i vrijeme primjene dijele se na prandijalni, bazalni i miješani tip inzulina (64, 65).

Bazalni inzulin dostupan je kao humani pripravak (neutralni protamin Hagedorn inzulin - NPH) ili u obliku dugodjelujućih inzulinskih analoga (glargin, detemir i degludek). NPH je srednjedugodjelujući inzulinski pripravak, s trajanjem od 12-18 sati. Inzulin glargin je djelotvoran 24 sata jer se nakuplja u potkožnom tkivu na mjestu apliciranja. Inzulin detemir se

veže za albumin u plazmi i tako održava inzulin na raspolaganju do 20 sati. Inzulini detemir i glargin u odnosu na NPH pokazuju slične vrijednosti u kontroli glukoze u krvi, ali imaju dulje djelovanje i manju stopu hipoglikemije. Inzulin degludek je noviji inzulinski analog s duljinom trajanja od 42 sata (50).

Prandijalni inzulin uzima se kao regularni humani inzulin ili u obliku sintetskih analoga: aspart, lispro i glulizin. Regularni inzulin ima najveći učinak u roku od 2-4 sata s ukupnim trajanjem od 4-6 sati. Sintetski analozi imaju raniji vrhunac djelovanja (od pola sata do 2 sata), a ukupno trajanje im je 3-5 sati. Uspješnije preveniraju postprandijalnu hiperglikemiju, a zbog kraćeg djelovanja rjeđe uzrokuju kasnu postprandijalnu hipoglikemiju (50).

Inhalirajući inzulin odobren je kao prandijalni inzulin. Početak djelovanja mu je nakon 15 minuta, a ukupno trajanje 2-3 sata. U usporedbi s kratkodjelujućim inzulinom aspartom pokazuje smanjenje hipoglikemijskih epizoda i manje dobivanje na težini u oboljelih od šećerne bolesti tipa 2. Kontraindiciran je u oboljelih od kroničnih plućnih bolesti kao što su astma i KOPB te u pušača (37, 66).

Mješavine inzulina sadrže bazalni i prandijalni inzulin u fiksnim kombinacijama i pakiranjima. Na taj način se olakšava doziranje i smanjuje broj apliciranja (50).

Inkretini su probavni hormoni koji se luče nakon unosa hrane, a povećavaju lučenje inzulina. Inkretinski efekt jest poticanje lučenja inzulina pomoću peptida GIP (engl. *gastric inhibitory polypeptide*) i GLP-1 (engl. *glucagon-like peptide-1*) koji se luče nakon što glukoza ili druga hrana dospije u probavne organe. GLP-1 i GIP brzo se razgrađuju i inaktiviraju uz pomoć enzima DPP-4 (dipeptidil-peptidaza 4) tako da im je poluvijek trajanja nekoliko minuta. Beta stanice gušterače osoba oboljelih od šećerne bolesti tipa 2 imaju smanjenu osjetljivost na GIP pa stoga imaju smanjen inkretinski efekt. U takvim uvjetima GLP-1, koji fiziološki ne doprinosi mnogo inkretinskom efektu, u bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 postaje ključni farmakoterapijski cilj. Dva načina na koji današnji lijekovi djeluju na povećanje inkretinskog djelovanja jest uporaba agonista GLP-1 receptora ili inhibicija proteolitičkog enzima DPP-4 (67).

Agonisti GLP-1 receptora oponašaju djelovanje endogenog GLP-1. U šećernoj bolesti tipa 2 uz povišene koncentracije glukoze u krvi zabilježeno je smanjeno izlučivanje inzulina, a povećano izlučivanje glukagona. Agonisti GLP-1 receptora u takvim okolnostima povećavaju lučenje inzulina, a smanjuju razinu glukagona. U slučaju hipoglikemije ne suprimiraju lučenje glukagona i tako djeluju protektivno. Rizik za hipoglikemiju tako nije veći od kontrolne

skupine na placebo ili metforminu. Usporavaju pražnjenje želuca što usporava apsorpciju hranjivih tvari te štiti organizam od postprandijalnog povećanja glukoze i triglicerida u krvi. Djelovanjem na središnji živčani sustav smanjuju apetit, daju osjećaj sitosti i tako dovode do smanjenja tjelesne mase (2).

Eksenatid je prvi otkriveni agonist GLP-1 receptora, u 50% sekvenci jednak ljudskom GLP-u, ali s duljim poluživotom zbog veće otpornosti na DPP-4 i većeg afiniteta prema GLP-1 receptorima (68). Primjenjuje se kao supkutana injekcija dva put dnevno, a vrhunac djelovanja pokazuje 2 sata nakon primjene regulirajući postprandijalnu glikemiju. Postoji i u dugodjelujućem obliku koji se primjenjuje jednom tjedno regulirajući bazalnu glikemiju. Dokazano smanjuju tjelesnu masu, razinu LDL-a i triglicerida te sistolički i dijastolički krvni tlak (50).

Kratkodjelujući oblik povezan je sa smanjenjem HbA1c za 1,1%. Dugodjelujući oblik pokazuje veće smanjenje HbA1c, jednako smanjenje tjelesne mase, ali manje gastrointestinalnih nuspojava (69). Kontraindiciran je kod oštećenja bubrežne funkcije (kreatinin klirens <30 ml/min/1.73 m²) ili kod teže gastrointestinalne bolesti. Najčešće prijavljene nuspojave su gastrointestinalne i ovisne su o dozi: mučnina, povraćanje i proljev (70). Postoji sumnja da je uzimanje agonista GLP-1 receptora povezano s razvojem akutnog pankreatitisa i karcinoma gušterače, ali postoje istraživanja koja tu povezanost negiraju (71-73). Polovica pacijenata koji koriste eksenatid razvija protutijela što umanjuje djelotvornost, a taj broj još je veći kod pripravaka s dugim otpuštanjem (74). Ostale nuspojave obuhvaćaju reakciju na mjestu uzimanja, alergijsku reakciju, porast kreatinina i somnolenciju (75).

Liraglutid je dugodjelujući agonist GLP-1 receptora. Veže se za albumin i tako produljuje svoj poluživot na 13 sati. Primjenjuje se supkutano jednom dnevno. Kao monoterapija smanjuje HbA1c za 1-1,7%, dovodi do smanjenja tjelesne mase i krvnog tlaka (50, 76). Kontraindiciran je u osoba koje u obiteljskoj anamnezi imaju medularni karcinom štitnjače i multiplu endokrinu neoplaziju tip 2. Te pretpostavke utemeljene su na životinjskim modelima i do sada još nije utvrđena njihova pojavnost u ljudi (77). Najčešće prijavljene nuspojave su gastrointestinalne: mučnina, povraćanje i proljev. Uzimanje liraglutida povezuje se s akutnim pankreatitisom i karcinomom gušterače, ali to još nije dokazano (78).

Dulaglutid je dugodjelujući agonist GLP-1 receptora, supkutano se primjenjuje jednom tjedno. Djelovanje na HbA1c, tjelesnu masu te sigurnosni profil slični su kao kod liraglutida (50).

DPP-4 inhibitori sprječavaju razgradnju inkretina GIP i GLP-1 i tako održavaju i pojačavaju njihovo djelovanje. DPP-4 je enzim stanične membrane izražen na beta stanicama gušterače, limfocitima, stanicama gastrointestinalnog trakta i mozgu. Pokazuju smanjenje HbA1c za 0,3-0,5% manje od agonista GLP-1 receptora te manje smanjenje tjelesne mase. Uporaba DPP-4 inhibitora povezana je s povećanim rizikom od respiratornih i urinarnih infekcija. Povezani su s povećanim rizikom od razvoja akutnog pankreatitisa (79). Kod upotrebe saksagliptina i alogliptina povećan je rizik od kongestivnog srčanog zatajenja (80). Opisani su i slučajevi glavobolje i razvoja Steven-Johnsonovog sindroma (50, 67, 81).

Inhibitori suprijenosnika natrija i glukoze 2 (*sodium-glucose cotransporter 2*, SGLT2) smanjuju koncentraciju glukoze u krvi tako što smanjuju njenu bubrežnu reapsorpciju. SGLT2 je natrij – glukozni prijenosnik koji je odgovoran za 90% reapsorpcije glukoze iz lumena proksimalnog tubula. Trenutačno su dostupni kanagliflozin, dapagliflozin i empagliflozin. Smanjuju razinu HbA1c za 0,8-1%, te tjelesnu masu, krvni tlak i razinu triglicerida. U pacijenata sa šećernom bolesti tip 2 koji su na terapiji SGLT2 inhibitorima dokazano je smanjenje rizika od infarkta miokarda, hospitalizacije zbog srčanog zatajenja ili smrti. Kontraindicirani su u slučaju bubrežnog zatajenja s klirensom kreatinina ispod 30 ml/min/1.73 m². Iako su kao najčešća nuspojava opisivane infekcije urotrakta, noviji dokazi govore samo o povećanoj stopi genitalnih infekcija. Posebno su opisani slučajevi razvoja Fournierove gangrene. Upotreba SGLT2 inhibitora povezuje se s razvojem euglikemijske ketoacidoze. Za razliku od dijabetičke ketoacidoze kod koje je uz specifične simptome prisutna i hiperglikemija, kod upotrebe SGLT2 inhibitora je zbog povećane glukozurije koncentracija glukoze u krvi na normalnoj razini. Kao posljedica osmotskog povećanja diureze javljaju se suhoća usta, poliurija, nikturija ili simptomi izazvani smanjenjem intravaskularnog volumena kao što su pad tlaka i sinkopa. U ranim studijama je uz upotrebu dapagliflozina primjećena pojava karcinoma mokraćnog mjehura i dojke. Noviji sistemski pregledi i meta-analize nisu uočili povezanost upotrebe SGLT2 inhibitora i pojave karcinoma. Izdana su upozorenja vezana uz mogućnost razvoja akutnog pankreatitisa, povećanog broja amputacija i prijeloma (50, 79, 82-84).

1.8. Prijavljivanje nuspojava

Nuspojava se definira kao štetna ili neželjena reakcija nastala upotrebom lijeka ili medicinskog proizvoda. Definicija se odnosi na pravilnu i nepravilnu upotrebu (off label primjena, pogrešna primjena, zloupotreba) (85).

Istraživanja pokazuju da je 5-10% svih hospitalizacija uzrokovano nuspojavama na lijekove. Učestalost smrtnog ishoda kao nuspojave na lijekove iznosi 0,1%. Morbiditet i mortalitet vezan uz upotrebu lijekova predstavlja bitan socioekonomski problem. Smatra se da nuspojave na lijekove zauzimaju 4. do 6. mjesto najčešćih uzroka smrti u razvijenom svijetu (86).

Sigurnost upotrebe lijeka proučava se kroz 3 faze kliničkih ispitivanja prije odobrenja za stavljanje na tržište. Nakon stavljanja lijeka na tržište kontinuirano se nastavlja proces kontrole upotrebe i prijavljivanja sumnji na nuspojave.

Farmakovigilancija definira se kao znanost i niz aktivnosti vezanih uz otkrivanje, razumijevanje, procjenu i prevenciju nuspojava izazvanih upotrebom lijekova (87).

U Republici Hrvatskoj sve sumnje na nuspojave se prijavljuju Agenciji za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). Osim zdravstvenih radnika kojima je to zakonska obveza, nuspojave mogu izravno prijaviti i pacijenti. Sve prijavljene sumnje na nuspojave se analiziraju i javno objavljuju na godišnjoj razini. Nakon obavljene analize prijavljene sumnje na nuspojave se dostavljaju u platformu EudraVigilance koja je središnja baza za farmakovigilanciju na razini Europske Unije.

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Ciljevi ovog istraživanja su:

1. Utvrditi karakteristike sumnji na nuspojave lijekova iz skupine agonista GLP-1 receptora, DPP-4 inhibitora i SGLT2 inhibitora koje su prijavljene Agenciji za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) u vremenskom razdoblju od 1. siječnja 2010. godine do 31. prosinca 2018. godine
2. Utvrditi najčešće prijavljene nuspojave na navedene skupine lijekova
3. Utvrditi koji je lijek povezan s najviše prijavljenih sumnji na nuspojave

Hipoteze:

1. Upotreba lijekova iz skupine agonista GLP-1 receptora, DPP-4 inhibitora i SGLT2 inhibitora u najvećem broju slučajeva dovodi do razvoja gastrointestinalnih nuspojava.
2. Upotreba SGLT2 inhibitora povezana je s razvojem upale genitourinarnog sustava.
3. Nuspojave se podjednako prijavljuju za pacijente muškog i ženskog spola.
4. Nuspojave se u najvećem broju prijavljuju za pacijente starije životne dobi.
5. Liječnici i farmaceuti prijavljuju podjednak broj sumnji na nuspojave.

3. ISPITANICI I METODE

3.1. Opis istraživanja

U ovom retrospektivnom istraživanju obrađuju se podatci vezani uz prijavljene nuspojave lijekova za liječenje šećerne bolesti tipa 2 iz skupine DPP-4 inhibitora, agonista GLP-1 receptora i SGLT2 inhibitora. Uvidom u bazu lijekova pronađeni su generički nazivi lijekova iz navedenih skupina kojima je Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) dala odobrenje za stavljanje u promet te su registrirani za upotrebu u Republici Hrvatskoj. Za navedene lijekove od HALMED-a su zatraženi podatci o nuspojavama. Dobiveni su podatci vezani uz primjenu lijekova navedenih u Tablici 3.

Tablica 3. Popis lijekova za koji su dobiveni podatci o nuspojavama od HALMED-a

Redni broj	Generički naziv lijeka	Farmakoterapijska skupina
1.	empagliflozin	SGLT2 inhibitor
2.	dapagliflozin	SGLT2 inhibitor
3.	eksenatid	agonist GLP-1 receptora
4.	liraglutid	agonist GLP-1 receptora
5.	vildagliptin	DPP-4 inhibitor
6.	sitagliptin	DPP-4 inhibitor
7.	saksagliptin	DPP-4 inhibitor
8.	linagliptin	DPP-4 inhibitor
9.	alogliptin	DPP-4 inhibitor

3.2. Metode i postupci

Nuspojave su definirane kao štetne i neželjene reakcije na lijek izazvane pravilnom ili nepravilnom (pogrešna indikacija, zloupotreba) primjenom. Podatci o nuspojavama dobiveni su iz globalne baze podataka Svjetske zdravstvene organizacije - *VigiBase*. Ona sadrži tzv. sigurnosna izvješća o pojedinačnom slučaju (ICSR – engl. *individual case safety report*) koja sadrže prijavu nuspojava za pojedinog pacijenta te su glavni izvor podataka u procesu farmakovigilancije. Podatci su dohvaćeni pomoću alata za pretraživanje i analizu - *VigiLyze* koji ima pristup podacima iz *VigiBase* za 130 zemalja, uključujući i Republiku Hrvatsku. Radi

se o sumnjama na nuspojave prijavljenima HALMED-u u razdoblju od 1. siječnja 2010. do 31. prosinca 2018. godine.

Iz podataka o sumnji na nuspojave navedenih lijekova analizirani su sljedeći podatci: godina prijave nuspojave, struka prijavitelja nuspojave (liječnik, farmaceut, drugi zdravstveni djelatnik ili pacijent), dob i spol pacijenta, ozbiljnost nuspojave (produljeno trajanje hospitalizacije, smrt, ostalo), generički naziv lijeka te nuspojave navedene prema klasifikaciji po organskim sustavima Medicinskog rječnika za regulatorne poslove (MedDRA – engl. *Medical Dictionary for Regulatory Activities*). MedDRA predstavlja standardizirani rječnik medicinskih pojmova pomoću kojeg se kodiraju prijavljene nuspojave kako bi se omogućilo praktičnije dijeljenje podataka.

3.3. Statistička obrada

Podatci dobiveni pomoću alata za pretraživanja *VigiLyze* prikazani su tablično u programu Microsoft Office Excel 2016. ICSR podatci su zatim kodirani koristeći cijele brojeve te je pomoću MedCalc softvera (v.11.5.1.0, MedCalc Software, Ostend, Belgija) urađena statistička obrada podataka. Korištena je deskriptivna statistika i hi-kvadrat test. Statistička značajnost postavljena je na $p < 0.05$.

4. REZULTATI

U promatranom vremenskom razdoblju od 1. siječnja 2010. do 31. prosinca 2018. godine ukupno je prijavljeno 217 sumnji na nuspojave lijekova za liječenje šećerne bolesti tipa 2 iz skupine DPP-4 inhibitora, agonista GLP-1 receptora i SGLT2 inhibitora. Glavne karakteristike prijava sumnji na nuspojave navedenih lijekova (spol pacijenta, lijekovi povezani s izazivanjem nuspojava, godina prijavljivanja nuspojava i kriteriji ozbiljnosti nuspojava) prikazane su u Tablici 4.

U promatranom razdoblju nuspojave su u 58,1% slučajeva prijavile osobe ženskog spola, u 39,6% slučajeva osobe muškog spola, a u 2,3% spol nije poznat. Lijekovi koji se u najvećem broju slučajeva povezuju s prijavom nuspojava su liraglutid (agonist GLP-1 receptora) i sitagliptin (DPP-4 inhibitor) svaki s 19,4% (42/217) ukupnog broja prijava. Slijede ih SGLT2 inhibitori dapagliflozin (17,1%) i empagliflozin (11,1%). Ukupan broj prijavljenih sumnji na nuspojave za skupinu DPP-4 inhibitora iznosi 92 slučaja (42,4%), za skupinu agonista GLP-1 receptora 64 slučaja (29,5%), a za skupinu SGLT2 inhibitora 61 slučaj (28,2%). Najviše slučajeva sumnji na nuspojave prijavljeno je 2017. godine (24,4%). Od ukupno 217 prijavljenih sumnji na nuspojave, 38 je okarakterizirano kao ozbiljna nuspojava. U 15 slučajeva radi se o produljenju hospitalizacije, a u 2 slučaja se primjena navedenih lijekova povezuje sa smrtnim ishodom.

Tablica 4. Glavne karakteristike vezane uz prijavu nuspojava na lijekove za liječenje šećerne bolesti tipa 2 iz skupine DPP-4 inhibitora, agonista GLP-1 receptora i SGLT2 inhibitora

Karakteristike	N (%)
Spol pacijenta	
Muškarci	86 (39,6)
Žene	126 (58,1)
Nema podataka	5 (2,3)
Lijekovi	
Empagliflozin	24 (11,1)
Dapagliflozin	37 (17,1)
Eksenatid	22 (10,1)

Liraglutid	42 (19,4)
Vidagliptin	16 (7,4)
Sitagliptin	42 (19,4)
Saksagliptin	5 (2,3)
Linagliptin	20 (9,2)
Alogliptin	9 (4,1)

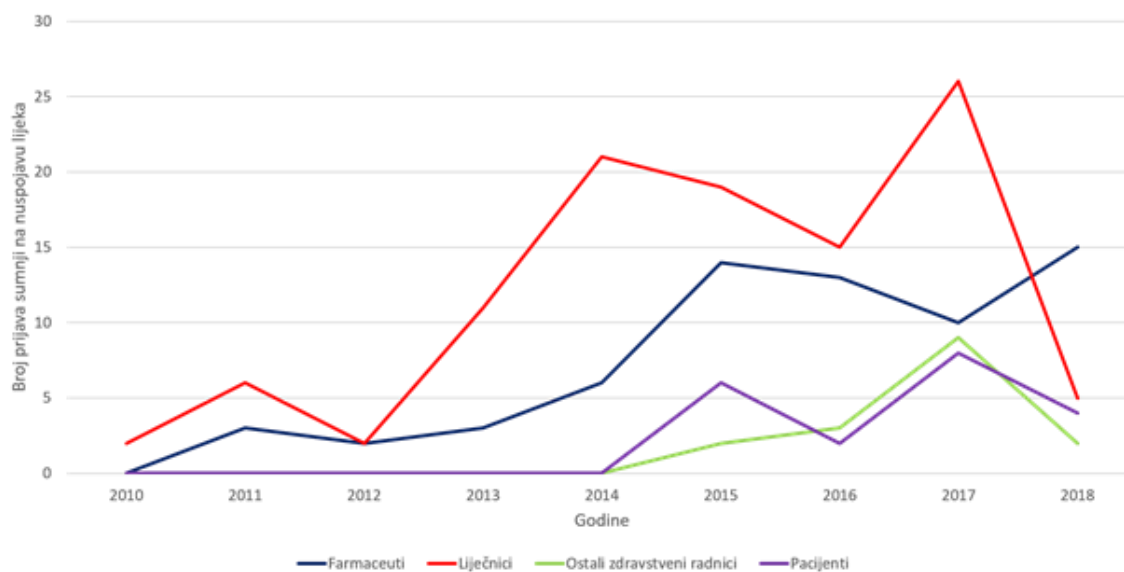
Godina prijavljivanja

2010	2 (0,9)
2011	10 (4,6)
2012	5 (2,3)
2013	14 (6,5)
2014	27 (12,4)
2015	41 (18,9)
2016	33 (15,2)
2017	53 (24,4)
2018	26 (12)

Kriteriji ozbiljnosti nuspojave

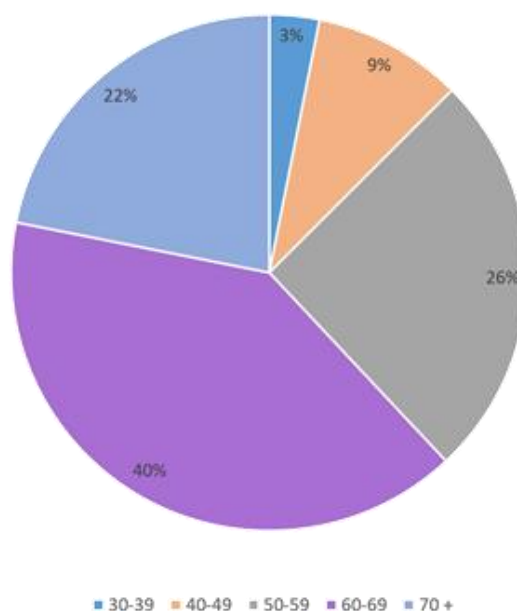
Nisu ozbiljne	179 (82,4)
Produljenje hospitalizacije	15 (6,9)
Smrt	2 (0,9)
Ostalo	21 (9,8)

U razdoblju od 1. siječnja 2010. do 31. prosinca 2018. godine zdravstveni radnici prijavili su ukupno 195 sumnji na nuspojave povezane s korištenjem već navedenih lijekova. Najviše su prijavili liječnici (111, 51,2%) i farmaceuti (68, 31,3%) kao što je prikazano na Slici 1. U prvih 5 godina promatranog razdoblja u ovom istraživanju pacijenti nisu prijavili niti jednu sumnju na nuspojave. U posljednje 4 godine taj broj raste tako da u ukupno promatranom vremenskom razdoblju (2010. – 2018.) udio pacijenata kao prijavitelja sumnji na nuspojave iznosi 9,2%.



Slika 1. Broj prijava sumnji na nuspojavu lijekova iz skupine DPP-4 inhibitora, agonista GLP-1 receptora i SGLT2 inhibitora po struci prijavitelja

Dob pacijenata u vrijeme prijavljivanja nuspojava prikazan je na Slici 2. Najzastupljenija dobna skupina bili su pacijenti dobi između 60 i 69 godina (40%). Samo 3% pacijenata bilo je mlađe od 40 godina.



Slika 2. Dob pacijenata u trenutku prijavljivanja nuspojava.

Broj prijavljenih sumnji na nuspojavu prema klasifikaciji po organskim sustavima MedDRA prikazan je u tablici 5. Najviše sumnji na nuspojavu odnosilo se na skupinu broj VII. Poremećaji probavnog sustava (20,3%). Slijede ih skupina broj XIII. Ozljeđe, trovanja i proceduralne komplikacije (12,1%) te skupina broj XVII. Poremećaji živčanoga sustava (8,7%) i skupina broj XXIV. Poremećaji kože i potkožja (8,7%). Svi slučajevi poremećaja mokraćnog i reproduktivnog sustava odnose se na upotrebu SGLT2 inhibitora. Za istaknuti je da su kao sumnja na nuspojavu na korištenje linagliptina opisana tri slučaja karcinoma gušterače.

Tablica 5. Nuspojave po organskim sustavima prema klasifikaciji MedDRA, u razdoblju od 1. siječnja 2010. do 31. prosinca 2018.

Organski sustavi prema MedDRA klasifikaciji	N (%)
I. Poremećaji krvi i limfnog sustava	1 (0,3%)
II. Srčani poremećaji	11 (3,1%)
III. Prirođeni, obiteljski i genetski poremećaji	0 (0%)
IV. Poremećaji uha i labirinta	0 (0%)
V. Endokrini poremećaji	1 (0,3%)
VI. Poremećaji oka	4 (1,1%)
VII. Poremećaji probavnog sustava	72 (20,3%)
VIII. Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	23 (6,5%)
IX. Poremećaji jetre i žuči	2 (0,6%)
X. Poremećaji imunološkog sustava	21 (5,9%)
XI. Infekcije i infestacije	3 (0,8%)
XII. Pretrage	11 (3,1%)
XIII. Ozljeđe, trovanja i proceduralne komplikacije	43 (12,1%)
XIV. Poremećaji metabolizma i prehrane	20 (5,6%)
XV. Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	12 (3,4%)
XVI. Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine	4 (1,1%)
XVII. Poremećaji živčanog sustava	31 (8,7%)
XVIII. Stanja vezana uz trudnoću, babinje i perinatalno razdoblje	0 (0%)
XIX. Problemi s lijekom/medicinskim proizvodom	1 (0,3%)
XX. Psihijatrijski poremećaji	7 (2,0%)

XXI. Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	24 (6,8%)
XXII. Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	21 (5,9%)
XXIII. Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	5 (1,4%)
XXIV. Poremećaji kože i potkožnog tkiva	31 (8,7%)
XXV. Socijalne okolnosti	0 (0%)
XXVI. Operativni i medicinski postupci	2 (0,6%)
XXVII. Krvožilni poremećaji	5 (1,4%)
Ukupno	355 (100%)

5. RASPRAVA

U vremenu od 1. siječnja 2010. do 31. prosinca 2018. godine Agenciji za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) ukupno je prijavljeno 217 slučajeva sa sumnjom na nuspojavu jednog od lijekova iz skupine SGLT2 inhibitora, agonista GLP-1 receptora i DPP-4 inhibitora.

Zdravstveni radnici su prijavili većinu sumnji na nuspojave. Kao i u svim Izvješćima o nuspojavama lijekova od 2010. do 2017. koje je HALMED objavio, i u ovom istraživanju najveći broj sumnji na nuspojave prijavili su liječnici i farmaceuti. Broj prijava koje podnose pacijenti još uvijek je nizak, ali slijedi trendove povećanja koji su opisani i u Izvješćima o nuspojavama lijekova koje donosi HALMED. Prema podacima Europske agencije za lijekove (EMA) većinu sumnji na nuspojave za ove skupine lijekova prijavljuju zdravstveni radnici, a udio prijava koje podnose pacijenti variraju od 4-30%. Agencija za hranu i lijekove Sjedinjenih Američkih Država (FDA) navodi da udio prijava koje podnose pacijenti iznosi 25-72%, a u posljednjih 15 godina na pacijente otpada otprilike polovica prijavljenih nuspojava na sve lijekove. Vidljivo je da je potrebno dodatno raditi na edukaciji pacijenata o uočavanju i načinu prijavljivanja mogućih nuspojava.

Najveći broj prijava sumnji na nuspojave odnosi se na pacijente u dobnoj skupini od 60 do 69 godina. Prema podacima IDF-a (*International Diabetes Federation*), najviše oboljelih od šećerne bolesti u svijetu je upravo u dobnoj skupini od 65 do 69 godina. Prijavljenih sumnji na nuspojave u pacijenata mlađih od 40 godina bilo je 3% što je u skladu s niskom prevalencijom šećerne bolesti tipa 2 u toj dobi (88).

U prospektivnom opažajnom istraživanju Singh i suradnika, koje je uključivalo sve dostupne hipoglikemike, najčešće uočene nuspojave lijekova obuhvaćale su endokrini (hipoglikemija) i gastrointestinalni sustav. Sličan profil nuspojava zabilježen je i u našem istraživanju (89).

U literaturi i farmakovigilancijskim bazama podataka najčešće opisane nuspojave na SGLT2 inhibitore su upale mokraćnog i spolnog sustava. Budući da im je mehanizam djelovanja smanjenje bubrežne reapsorpcije glukoze, povećanje glukoze u urinu pogoduje nastanku upale (90). U našem istraživanju svi prijavljeni slučajevi poremećaja mokraćnog i spolnog sustava vezani su uz upotrebu SGLT2 inhibitora. Meta-analiza iz 2018. godine koja uspoređuje smrtnost u pacijenata liječenih SGLT2 inhibitorima, agonistima GLP-1 receptora i DPP-4 inhibitorima navodi da kod upotrebe SGLT2 inhibitora postoji povećan rizik od upala spolnog sustava, ali ne i od upala mokraćnog sustava (79). U prijavljenim sumnjama na

nuspojave koje analiziramo u ovom istraživanju gotovo je jednak broj prijavljenih poremećaja mokraćnog i spolnog sustava. Moguć razlog za otklon dobivenih podataka u odnosu na navedenu meta-analizu može biti mali broj prijavljenih slučajeva, nerazlikovanje i netočno svrstavanje u kategorije poremećaja koji se manifestiraju simptomima mokraćno-spolnog sustava, te činjenica da su farmaceuti koji su u položaju da nemaju mogućnost obavljanja fizikalnog pregleda prijavili nešto više od polovice navedenih sumnji na nuspojave.

U našem istraživanju prijavljena su 3 slučaja akutnog pankreatitisa kao sumnja na nuspojavu uzrokovanu eksenatidom, liraglutidom i linagliptinom. Istraživanje Montilla i suradnika uspoređivalo je sigurnosni profil eksenatida, sitagliptina i vildagliptina. U istom istraživanju zabilježeno je 6 slučajeva akutnog pankreatitisa, gdje je lijek pod sumnjom da je uzrokovao ovu nuspojavu bio eksenatid. Kohortno istraživanje s pacijentima na inkretinskoj terapiji (n = 28370) provedeno u Ujedinjenom Kraljevstvu zaključuje da terapija inkretinskim mimeticima povećava rizik od akutnog pankreatitisa (91). Rezultati velikog kohortnog multicentričnog istraživanja provedenog u razdoblju od 2007. do 2013. (n=1 532 513) pokazuju da nema povezanosti između upotrebe inkretinskih mimetika i razvoja akutnog pankreatitisa (73).

Veliki broj istraživanja proučavao je povezanost upotrebe mimetika inkretina i raka gušterače. U našem istraživanju prijavljene su 3 sumnje na linagliptin kao uzročnik raka gušterače. U jednom randomiziranom kliničkom istraživanju provedenom u 27 zemalja (n = 6991) uočeno je da je grupa pacijenata koja je uzimala linagliptin u odnosu na grupu koja je uzimala placebo imala manju učestalost malignih tumora, ali povećan broj karcinoma gušterače (92). Uočeni rizik, kako u prethodnim tako i u našem istraživanju treba povećati svjesnost liječnika i svih dionika zdravstvenog sustava, ali i pacijenata, da se jedino spontanim prijavljivanjem nuspojava mogu dobiti vrijedni podatci o posljedicama korištenja lijekova. Nadalje, omjer štete i koristi prilikom odabira lijeka treba biti procijenjen prije uvođenja farmakoterapije u bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2.

Hospitalizacija uzrokovana nuspojavama lijekova prepoznat je problem zdravstvenog sustava u svim državama svijeta. Osim utjecaja na pojedinog pacijenta te povećanja stope smrtnosti, nuspojave lijekova su povezane i s povećanjem troškova zdravstvenog sustava. Navedeno povećanje troškova može nastati i zbog same hospitalizacije zbog koje nastaju troškovi u zdravstvenom sustavu, ali i zbog radne nesposobnosti koja može biti posljedica nuspojave lijeka, kao i odsutnosti s radnog mjesta koje povećava troškove (93, 94).

Jedno od ograničenja ovog istraživanja je mali broj prijavljenih sumnji na nuspojave lijekova koje može dovesti do krivih zaključaka koji proizlaze iz rezultata ovog istraživanja. Unatoč tome, ovakva istraživanja trebaju se provoditi te zaključci predstavljati zdravstvenoj i široj populaciji, kako bi se podizala svjesnost o važnosti prijava sumnji na nuspojave lijekova. Nedovoljno prijavljivanje sumnji na nuspojave lijekova zabilježeno je na svjetskoj razini te su predložene brojne edukacije za pacijente i zdravstvene djelatnike kako bi se pronašlo rješenje za ovakvu situaciju. Razlozi koje zdravstveni djelatnici navode kao one zbog kojih ne sudjeluju u farmakovigilancijskim aktivnostima su nedovoljno znanje da se prepozna nuspojava, činjenica da su najčešće nuspojave već prijavljivane i poznate svima, ali i neupućenost u sam proces prijave sumnje na nuspojavu lijeka. Zbog svih navedenih nedostataka u procesu farmakovigilancije, preporučeno je edukaciju provoditi već na studentskoj razini.

6. ZAKLJUČCI

1. Lijekovi iz skupine DPP-4 inhibitora povezani su s najvećim brojem sumnji na nuspojave.
2. Korištenje lijekova iz skupine agonista GLP-1 receptora, DPP-4 inhibitora i SGLT2 inhibitora najčešće dovodi do pojave gastrointestinalnih nuspojava.
3. Potrebno je dodatno ispitati moguću povezanost karcinoma gušterače s upotrebom linagliptina.
4. Svi slučajevi poremećaja mokraćnog i reproduktivnog sustava predstavljaju sumnje na nuspojave izazvane upotrebom SGLT2 inhibitora.
5. Zdravstveni radnici prijavljuju najveći broj sumnji na nuspojave, a broj prijava koje podnose pacijenti, unatoč trendu povećanja, još uvijek je nizak.
6. Prijavljene nuspojave u većem su se broju odnosile na pacijente ženskog spola.
7. Najveći broj prijavljenih sumnji na nuspojave odnosi se na pacijente u dobnoj skupini od 60 do 69 godina.

7. POPIS CITIRANE LITERATURE

1. Powers AC, D'Alessio D. Endocrine Pancreas and Pharmacotherapy of Diabetes Mellitus and Hypoglycemia. U: Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC, urednici. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 13. izdanje. New York: McGraw Hill; 2017. str. 863-87.
2. Powers AC. Diabetes mellitus. U: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscazalo J, urednici. Harrison's principles of internal medicine. 20. izdanje. New York: Mc Graw Hill; 2018. str. 2968-3003.
3. Ogurtsova K, da Rocha Fernandes JD, Huang Y, Linnenkamp U, Guariguata L, Cho NH, i sur. IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. Diabetes Res Clin Pract. 2017;128:40-50.
4. Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. Nat Rev Endocrinol. 2018;14(2):88-98.
5. Poljičanin T, Vusio D, Švajda. Nacionalni registar osoba sa šećernom bolešću CroDiab izvješće za 2018. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo. 2019. str. 1-4.
6. Erjavec K, Poljičanin T, Rodin U, Matijević R. Prevalencija gestacijskog dijabetesa u Hrvatskoj. Hrvatski časopis za javno zdravstvo. 2016;46(12):10-4.
7. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. Diabetes Care. 2018;41(Suppl 1):S13-27.
8. Forouhi NG, Wareham NJ. Epidemiology of diabetes. Medicine (Abingdon). 2014;42(12):698-702.
9. Langenberg C, Sharp SJ, Franks PW, Scott RA, Deloukas P, Forouhi NG, i sur. Gene-lifestyle interaction and type 2 diabetes: the EPIC interact case-cohort study. PLoS Med. 2014;11(5):e1001647.
10. Bendinelli B, Palli D, Masala G, Sharp SJ, Schulze MB, Guevara M, i sur. Association between dietary meat consumption and incident type 2 diabetes: the EPIC-InterAct study. Diabetologia. 2013;56(1):47-59.
11. Romaguera D, Norat T, Wark PA, Vergnaud AC, Schulze MB, van Woudenberg GJ, i sur. Consumption of sweet beverages and type 2 diabetes incidence in European adults: results from EPIC-InterAct. Diabetologia. 2013;56(7):1520-30.

12. Cooper AJ, Forouhi NG, Ye Z, Buijsse B, Arriola L, Balkau B, i sur. Fruit and vegetable intake and type 2 diabetes: EPIC-InterAct prospective study and meta-analysis. *Eur J Clin Nutr.* 2012;66(10):1082-92.
13. Carey DG, Jenkins AB, Campbell LV, Freund J, Chisholm DJ. Abdominal fat and insulin resistance in normal and overweight women: Direct measurements reveal a strong relationship in subjects at both low and high risk of NIDDM. *Diabetes.* 1996;45(5):633-8.
14. Kahn SE, Hull RL, Utzschneider KM. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature.* 2006;444(7121):840-6.
15. Frayn KN. Visceral fat and insulin resistance--causative or correlative? *Br J Nutr.* 2000;83:S71-7.
16. Petersen KF, Dufour S, Savage DB, Bilz S, Solomon G, Yonemitsu S, i sur. The role of skeletal muscle insulin resistance in the pathogenesis of the metabolic syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104(31):12587-94.
17. Roden M, Price TB, Perseghin G, Petersen KF, Rothman DL, Cline GW, i sur. Mechanism of free fatty acid-induced insulin resistance in humans. *J Clin Invest.* 1996;97(12):2859-65.
18. Perseghin G, Ghosh S, Gerow K, Shulman GI. Metabolic defects in lean nondiabetic offspring of NIDDM parents: a cross-sectional study. *Diabetes.* 1997;46(6):1001-9.
19. Samuel VT, Shulman GI. The pathogenesis of insulin resistance: integrating signaling pathways and substrate flux. *J Clin Invest.* 2016;126(1):12-22.
20. Klein S. The case of visceral fat: argument for the defense. *J Clin Invest.* 2004;113(11):1530-2.
21. D'Alessio D. The role of dysregulated glucagon secretion in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2011;13:126-32.
22. Marchetti P, Bugliani M, Boggi U, Masini M, Marselli L. The pancreatic beta cells in human type 2 diabetes. *Adv Exp Med Biol.* 2012;771:288-309.
23. Shaefer CF, Kushner P, Aguilar R. User's guide to mechanism of action and clinical use of GLP-1 receptor agonists. *Postgrad Med.* 2015;127(8):818-26.
24. Nauck MA, Vardarli I, Deacon CF, Holst JJ, Meier JJ. Secretion of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) in type 2 diabetes: what is up, what is down? *Diabetologia.* 2011;54(1):10-8.

25. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2010;33:S62-9.
26. Negre-Salvayre A, Salvayre R, Auge N, Pamplona R, Portero-Otin M. Hyperglycemia and glycation in diabetic complications. *Antioxid Redox Signal*. 2009;11(12):3071-109.
27. Huang D, Refaat M, Mohammedi K, Jayyousi A, Al Suwaidi J, Abi Khalil C. Macrovascular Complications in Patients with Diabetes and Prediabetes. *Biomed Res Int*. 2017;2017:7839101.
28. Litwak L, Goh SY, Hussein Z, Malek R, Prusty V, Khamseh ME. Prevalence of diabetes complications in people with type 2 diabetes mellitus and its association with baseline characteristics in the multinational Alchieve study. *Diabetol Metab Syndr*. 2013;5(1):57.
29. Gregg EW, Sattar N, Ali MK. The changing face of diabetes complications. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4(6):537-47.
30. Klein BE. Overview of epidemiologic studies of diabetic retinopathy. *Ophthalmic Epidemiol*. 2007;14(4):179-83.
31. Cheung N, Wong TY. Diabetic retinopathy and systemic vascular complications. *Prog Retin Eye Res*. 2008;27(2):161-76.
32. Araszkievicz A, Zozulinska-Ziolkiewicz D. Retinal Neurodegeneration in the Course of Diabetes-Pathogenesis and Clinical Perspective. *Curr Neuropharmacol*. 2016;14(8):805-9.
33. Tuttle KR, Bakris GL, Bilous RW, Chiang JL, de Boer IH, Goldstein-Fuchs J, i sur. Diabetic kidney disease: a report from an ADA Consensus Conference. *Diabetes Care*. 2014;37(10):2864-83.
34. Afkarian M, Zelnick LR, Hall YN, Heagerty PJ, Tuttle K, Weiss NS, i sur. Clinical Manifestations of Kidney Disease Among US Adults With Diabetes, 1988-2014. *JAMA*. 2016;316(6):602-10.
35. Leehey DJ, Singh AK, Alavi N, Singh R. Role of angiotensin II in diabetic nephropathy. *Kidney Int Suppl*. 2000;77:S93-8.
36. Edwards JL, Vincent AM, Cheng HT, Feldman EL. Diabetic neuropathy: mechanisms to management. *Pharmacol Ther*. 2008;120(1):1-34.

37. American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*. 2019;42(Suppl 1):S90-102.
38. Diamant M, Nauck MA, Shaginian R, Malone JK, Cleall S, Reaney M, i sur. Glucagon-like peptide 1 receptor agonist or bolus insulin with optimized basal insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2014;37(10):2763-73.
39. Mozaffarian D, Kamineni A, Carnethon M, Djousse L, Mukamal KJ, Siscovick D. Lifestyle risk factors and new-onset diabetes mellitus in older adults: the cardiovascular health study. *Arch Intern Med*. 2009;169(8):798-807.
40. Yamaoka K, Tango T. Efficacy of lifestyle education to prevent type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Care*. 2005;28(11):2780-6.
41. World Health Organization. Global Recommendations on Physical Activity for Health. Geneva.2010;S24
42. Esposito K, Maiorino MI, Ciotola M, Di Palo C, Scognamiglio P, Gicchino M, i sur. Effects of a Mediterranean-style diet on the need for antihyperglycemic drug therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2009;151(5):306-14.
43. Goodarzi MO, Bryer-Ash M. Metformin revisited: re-evaluation of its properties and role in the pharmacopoeia of modern antidiabetic agents. *Diabetes Obes Metab*. 2005;7(6):654-65.
44. Wulffele MG, Kooy A, de Zeeuw D, Stehouwer CD, Gansevoort RT. The effect of metformin on blood pressure, plasma cholesterol and triglycerides in type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *J Intern Med*. 2004;256(1):1-14.
45. Mannucci E, Ognibene A, Cremasco F, Bardini G, Mencucci A, Pierazzuoli E, i sur. Effect of metformin on glucagon-like peptide 1 (GLP-1) and leptin levels in obese nondiabetic subjects. *Diabetes Care*. 2001;24(3):489-94.
46. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*. 1998;352(9131):854-65.
47. Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *JAMA*. 1999;281(21):2005-12.

48. Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter Posthumous EE. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010(1):CD002967.
49. Bailey CJ, Turner RC. Metformin. *N Engl J Med*. 1996;334(9):574-9.
50. Upadhyay J, Polyzos SA, Perakakis N, Thakkar B, Paschou SA, Katsiki N, i sur. Pharmacotherapy of type 2 diabetes: An update. *Metabolism*. 2018;78:13-42.
51. Proks P, Reimann F, Green N, Gribble F, Ashcroft F. Sulfonylurea stimulation of insulin secretion. *Diabetes*. 2002;51:S368-76.
52. Gross JL, Kramer CK, Leitaó CB, Hawkins N, Viana LV, Schaan BD, i sur. Effect of antihyperglycemic agents added to metformin and a sulfonylurea on glycemic control and weight gain in type 2 diabetes: a network meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2011;154(10):672-9.
53. Ye Y, Perez-Polo JR, Aguilar D, Birnbaum Y. The potential effects of anti-diabetic medications on myocardial ischemia-reperfusion injury. *Basic Res Cardiol*. 2011;106(6):925-52.
54. Bellomo Damato A, Stefanelli G, Laviola L, Giorgino R, Giorgino F. Nateglinide provides tighter glycaemic control than glyburide in patients with Type 2 diabetes with prevalent postprandial hyperglycaemia. *Diabet Med*. 2011;28(5):560-6.
55. Hanefeld M. Cardiovascular benefits and safety profile of acarbose therapy in prediabetes and established type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2007;6:20.
56. Yamagishi S, Matsui T, Ueda S, Fukami K, Okuda S. Clinical utility of acarbose, an alpha-glucosidase inhibitor in cardiometabolic disorders. *Curr Drug Metab*. 2009;10(2):159-63.
57. Kersten S, Desvergne B, Wahli W. Roles of PPARs in health and disease. *Nature*. 2000;405(6785):421-4.
58. Scherbaum WA, Goke B. Metabolic efficacy and safety of once-daily pioglitazone monotherapy in patients with type 2 diabetes: a double-blind, placebo-controlled study. *Horm Metab Res*. 2002;34(10):589-95.
59. Chiquette E, Ramirez G, DeFronzo R. A meta-analysis comparing the effect of thiazolidinediones on cardiovascular risk factors. *Arch Intern Med*. 2004;164(19):2097-104.

60. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, i sur. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9493):1279-89.
61. Sarafidis PA, Bakris GL. Protection of the kidney by thiazolidinediones: an assessment from bench to bedside. *Kidney Int*. 2006;70(7):1223-33.
62. Ferrara A, Lewis JD, Quesenberry CP, Jr., Peng T, Strom BL, Van Den Eeden SK, i sur. Cohort study of pioglitazone and cancer incidence in patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34(4):923-9.
63. Loke YK, Singh S, Furberg CD. Long-term use of thiazolidinediones and fractures in type 2 diabetes: a meta-analysis. *CMAJ*. 2009;180(1):32-9.
64. Li Y, Xu W, Liao Z, Yao B, Chen X, Huang Z, i sur. Induction of long-term glycemic control in newly diagnosed type 2 diabetic patients is associated with improvement of beta-cell function. *Diabetes Care*. 2004;27(11):2597-602.
65. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, i sur. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38(1):140-9.
66. Rosenstock J, Lorber DL, Gnudi L, Howard CP, Bilheimer DW, Chang PC, i sur. Prandial inhaled insulin plus basal insulin glargine versus twice daily biaspart insulin for type 2 diabetes: a multicentre randomised trial. *Lancet*. 2010;375(9733):2244-53.
67. Amori RE, Lau J, Pittas AG. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2007;298(2):194-206.
68. Young AA, Gedulin BR, Bhavsar S, Bodkin N, Jodka C, Hansen B, i sur. Glucose-lowering and insulin-sensitizing actions of exendin-4: studies in obese diabetic (ob/ob, db/db) mice, diabetic fatty Zucker rats, and diabetic rhesus monkeys (*Macaca mulatta*). *Diabetes*. 1999;48(5):1026-34.
69. Kim D, MacConell L, Zhuang D, Kothare PA, Trautmann M, Fineman M, i sur. Effects of once-weekly dosing of a long-acting release formulation of exenatide on glucose control and body weight in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30(6):1487-93.

70. DeFronzo RA, Ratner RE, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28(5):1092-100.
71. Egan AG, Blind E, Dunder K, de Graeff PA, Hummer BT, Bourcier T, i sur. Pancreatic safety of incretin-based drugs--FDA and EMA assessment. *N Engl J Med*. 2014;370(9):794-7.
72. Nauck MA, Friedrich N. Do GLP-1-based therapies increase cancer risk? *Diabetes Care*. 2013;36:S245-52.
73. Azoulay L, Fillion KB, Platt RW, Dahl M, Dormuth CR, Clemens KK, i sur. Association Between Incretin-Based Drugs and the Risk of Acute Pancreatitis. *JAMA Intern Med*. 2016;176(10):1464-73.
74. Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, Schmidt WE, Montanya E, Brett JH, i sur. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *Lancet*. 2009;374(9683):39-47.
75. Filippatos TD, Panagiotopoulou TV, Elisaf MS. Adverse Effects of GLP-1 Receptor Agonists. *Rev Diabet Stud*. 2014;11(3-4):202-30.
76. Vilsboll T, Zdravkovic M, Le-Thi T, Krarup T, Schmitz O, Courreges JP, i sur. Liraglutide, a long-acting human glucagon-like peptide-1 analog, given as monotherapy significantly improves glycemic control and lowers body weight without risk of hypoglycemia in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30(6):1608-10.
77. Bjerre Knudsen L, Madsen LW, Andersen S, Almholt K, de Boer AS, Drucker DJ, i sur. Glucagon-like Peptide-1 receptor agonists activate rodent thyroid C-cells causing calcitonin release and C-cell proliferation. *Endocrinology*. 2010;151(4):1473-86.
78. Funch D, Gydesen H, Tornøe K, Major-Pedersen A, Chan KA. A prospective, claims-based assessment of the risk of pancreatitis and pancreatic cancer with liraglutide compared to other antidiabetic drugs. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16(3):273-5.
79. Zheng SL, Roddick AJ, Aghar-Jaffar R, Shun-Shin MJ, Francis D, Oliver N, i sur. Association Between Use of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors, Glucagon-like Peptide 1 Agonists, and Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors With All-Cause Mortality in Patients With Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2018;319(15):1580-91.

80. Nathan DM. Diabetes: Advances in Diagnosis and Treatment. JAMA. 2015;314(10):1052-62.
81. Bergenstal RM, Wysham C, Macconell L, Malloy J, Walsh B, Yan P, et al. Efficacy and safety of exenatide once weekly versus sitagliptin or pioglitazone as an adjunct to metformin for treatment of type 2 diabetes (DURATION-2): a randomised trial. Lancet. 2010;376(9739):431-9.
82. Messana JA, Schwartz SS, Townsend RR. An evidence-based practice-oriented review focusing on canagliflozin in the management of type 2 diabetes. Vasc Health Risk Manag. 2017;13:43-54.
83. Hsia DS, Grove O, Cefalu WT. An update on sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors for the treatment of diabetes mellitus. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2017;24(1):73-9.
84. Salsali A, Kim G, Woerle HJ, Broedl UC, Hantel S. Cardiovascular safety of empagliflozin in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of data from randomized placebo-controlled trials. Diabetes Obes Metab. 2016;18(10):1034-40.
85. Aronson JK, Ferner RE. Clarification of terminology in drug safety. Drug Saf. 2005;28:851-70.
86. Wester K, Jönsson AK, Spigset O, Druid H, Hägg S. Incidence of fatal adverse drug reactions: a population based study. Br J Clin Pharmacol. 2008;65:573-9.
87. World Health Organization The importance of pharmacovigilance. Geneva: World Health Organization; 2002.
88. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, Huang Y, da Rocha Fernandes JD, Ohlrogge AW, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. Diabetes Res Clin Pract. 2018;138:271-81.
89. Singh A, Dwivedi S. Study of adverse drug reactions in patients with diabetes attending a tertiary care hospital in New Delhi, India. Indian J Med Res. 2017;145(2):247-9.
90. Shen J, Yang J, Zhao B. A Survey of the FDA's Adverse Event Reporting System Database Concerning Urogenital Tract Infections and Sodium Glucose Cotransporter-2 Inhibitor Use. Diabetes Ther. 2019;10(3):1043-50.

91. Knapen LM, de Jong RG, Driessen JH, Keulemans YC, van Erp NP, De Bruin ML, i sur. Use of incretin agents and risk of acute and chronic pancreatitis: A population-based cohort study. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(3):401-11.
92. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, Cooper ME, Kahn SE, Marx N, i sur. Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk: The CARMELINA Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;321(1):69-79.
93. Parameswaran Nair N, Chalmers L, Peterson GM, Bereznicki BJ, Castelino RL, Bereznicki LR. Hospitalization in older patients due to adverse drug reactions -the need for a prediction tool. *Clin Interv Aging*. 2016;11:497-505.
94. Formica D, Sultana J, Cutroneo PM, Lucchesi S, Angelica R, Crisafulli S, i sur. The economic burden of preventable adverse drug reactions: a systematic review of observational studies. *Expert Opin Drug Saf*. 2018;17(7):681-95.

8. SAŽETAK

Cilj istraživanja: U ovom istraživanju napravljena je analiza sumnji na nuspojave vezane uz lijekove iz skupine GLP-1 agonista, DPP-4 inhibitora i SGLT2 inhibitora koje su zaprimljene u Agenciji za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) u vremenskom razdoblju od 1. siječnja 2010. do 31. prosinca 2018. godine.

Ispitanici i metode: Podatci o nuspojavama dobiveni su iz globalne baze podataka Svjetske zdravstvene organizacije - *VigiBase*. Od dobivenih podataka analizirano je sljedeće: godina prijave nuspojave, struka prijavitelja nuspojave, dob i spol pacijenta, ozbiljnost nuspojave, generički naziv lijeka te nuspojave navedene prema MedDRA klasifikaciji po organskim sustavima.

Rezultati: U promatranom vremenskom razdoblju prijavljeno je ukupno 217 sumnji na nuspojave. Nuspojave su u 58,1% slučajeva prijavile osobe ženskog spola. Lijekovi koji se u najvećem broju slučajeva povezuju s prijavom nuspojave su liraglutid (agonist GLP-1 receptora) i sitagliptin (DPP-4 inhibitor) svaki s 19,4% ukupnog broja prijava. Ukupan broj prijavljenih sumnji na nuspojave za skupinu DPP-4 inhibitora iznosi 92 slučaja (42,4%), za skupinu GLP-1 agonista 64 slučaja (29,5%), a za skupinu SGLT2 inhibitora 61 slučaj (28,2%). Najviše slučajeva sumnji na nuspojave prijavljeno je 2017. godine (24,4%). Od ukupno 217 prijavljenih sumnji na nuspojave, 38 (17,5%) je okarakterizirano kao ozbiljna nuspojava. Liječnici su prijavili 51,2%, farmaceuti 31,3%, a pacijenti 9,2% sumnji na nuspojave. Većina pacijenata pripadaju dobnoj skupini od 50 do 69 godina (66%). Najviše sumnji na nuspojavu, prema MedDRA klasifikaciji, odnosilo se na skupinu poremećaja probavnog sustava (20,3%), skupinu ozljeda, trovanja i proceduralnih komplikacija (12,1%) te skupinu poremećaja živčanoga sustava (8,7%).

Zaključci: Nuspojave najčešće prijavljuju zdravstveni djelatnici za pacijente ženskog spola. Najviše prijavljenih sumnji na nuspojave odnosilo se na pacijente u dobi od 60 do 69 godina. Lijekovi iz skupine DPP-4 inhibitora u najviše slučajeva su bili povezani s razvojem mogućih nuspojave. Korištenje lijekova iz skupine agonista GLP-1 receptora, DPP-4 inhibitora i SGLT2 inhibitora najčešće dovodi do razvoja gastrointestinalnih nuspojave. Potrebno je ispitati moguću povezanost korištenja linagliptina i razvoja karcinoma gušterače. Svi slučajevi poremećaja mokraćnog i spolnog sustava povezani su s upotrebom SGLT2 inhibitora.

9. SUMMARY

Diploma thesis title: Analysis of suspected adverse reactions reports for drugs from incretin and SGLT2 inhibitors groups in Republic of Croatia in the period from 2010 to 2018

Objective: In this research we made analysis of suspected adverse reactions of GLP-1 agonists, DPP-4 inhibitors and SGLT2 inhibitors reported to the Agency for Medicinal Products and Medical Devices (HALMED) in Republic of Croatia in the period from 1 January 2010 to 31 December 2018.

Patients and Methods: Suspected adverse reactions data were obtained from a WHO global database – VigiBase. Following data were analyzed: year of report, qualifications of the person who reported adverse drug reaction, patient's age and sex, seriousness criteria, generic name of a drug and adverse drug reactions according to MedDRA system organ classification.

Results: In the observed period 217 suspected adverse drug reactions were reported. Adverse reactions were reported by female patients in 58.1% of cases. Liraglutide (GLP-1 receptor agonist) and sitagliptine (DPP-4 inhibitor) were both related to the highest number of adverse reactions, each representing 19.4% of total cases. The total number of adverse drug reactions for DPP-4 inhibitors group was 92 cases (42.4%), for GLP-1 agonists group 64 cases (29.5%) and for SGLT2 inhibitors group 61 cases (28.2%). The highest number of reported cases was in year 2017 (24.4%). Out of 217 reported suspected adverse drug reactions 38 (17.5%) were characterized as a serious. Doctors reported 51.2%, pharmacists 31.3% and patients 9.2% suspected adverse drug reactions. Most patients were in age group from 50 to 69 years (66%). The highest number of suspected adverse reactions, according to MedDRA classification, were reported for a gastrointestinal disorders group (20.3%), an injury, poisoning and procedural complications group (12.1%) and a nervous system disorders group (8.7%).

Conclusion: Adverse drug reactions are mostly being reported by health workers for female patients. The most of adverse drug reactions reports were for the patients from age group 60-69 years. The DPP-4 drugs group is mostly related to adverse drug reactions. Using GLP-1 receptor agonists, DPP-4 inhibitors and SGLT2 inhibitors in highest number of cases leads to gastrointestinal adverse reactions. Further research is needed to define the possible connection between the use of linagliptine and pancreatic cancer. Each case of urogenital disorder was related to SGLT2 inhibitors use.

10. ŽIVOTOPIS

OPĆI PODATCI:

Ime i prezime: Jeronim Matijević

Datum rođenja: 21. kolovoza 1994.

Mjesto rođenja: Split, Republika Hrvatska

Državljanstvo: hrvatsko

Adresa stanovanja: Vinogradska 56, Split

E-mail: jeronim.matijevic@gmail.com

OBRAZOVANJE:

2001. – 2009. - Osnovna škola Mertojak u Splitu

2009. – 2013. - I. gimnazija u Splitu (klasični smjer)

2013. – 2019. - Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu

ZNANJA I VJEŠTINE:

Vozačka dozvola B kategorije

Aktivno korištenje engleskog, talijanskog i španjolskog jezika

Poznavanje latinskog i starogrčkog jezika

OSTALO:

2015., 2016. Demonstrator na Katedri za anatomiju Medicinskog fakulteta u Splitu

2015., 2016. Demonstrator na Katedri za medicinsku kemiju i biokemiju Medicinskog fakulteta u Splitu